

学位（博士）授与の記録

すな かわ たか ひで
砂 川 隆 英

学位の種類：博士（医学） 学位番号：甲第490号

学位授与の日付：平成25年6月27日

主 論 文：Development and evaluation of a novel bone hemostatic agent that does not inhibit bone repair
(骨修復を阻害しない新規骨止血剤の開発と評価)

著 者：Sunakawa T, Kaneko T, Umeda T, Ito K, Ikegami H, Musha Y
公 表 誌：J Med Soc Toho 60: 159-167, 2013

論文内容の要旨

【目的】骨蠟 (wax) は、骨の手術時にはその止血のために必要不可欠であり、整形外科領域では広く使用されている。しかし生体親和性に乏しく、塗り込められた部分の骨組織の仮骨形成や骨癒合を阻害する欠点がある。本研究では、新素材を用いた骨修復を阻害しない新たな骨止血材の開発を目的とした。

【材料と方法】エチレンオキシド (ethylene oxide : EO) とプロピレンオキシド (propylene oxide : PO) をランダム共重合して得た EO and PO (EPO) と、これに水酸アパタイト (hydroxyapatite : HAp) を複合化したものを作製した。

1) ゲル状 EPO の作製と経時的な化学変化：粉状 EPO を水で練和し wax と同じ稠度に調整してゲル状 EPO を得た。疑似体液内に入れ、37 度恒温槽内で 10 時間にわたる経時的な pH 計測を行った。

2) POs-Ca, HAp-EPO の作製と、新規止血材の接着強度および止血持続時間の評価：糖修飾リン酸カルシウム (phosphoryl oligosaccharides of calcium : POs-Ca) から得た HAp と EPO を複合化して POs-Ca, HAp-EPO を作製した。ゲル状 EPO 単体 (EPO), POs-Ca, HAp-EPO および従来の wax について、以下の測定を行い比較した。サンプル数は各々 5 個である。

(i) 接着強度の測定：オートグラフ強度試験機で接着強度を測定した。

(ii) 止血持続時間の測定：HAp 多孔体の上に 0.1 g の試料を塗布し、これに疑似血液を浸透させ、試料の上のせたキムワイプの色の変化が出現した時間 (止血持続時間) を計った。

3) 生体内での評価 (動物実験)：日本白色家兎、雄 10 羽の脛骨の頭側端部の内側の皮質骨に全身麻酔下でドリルを用いて直径 4 mm の円形孔を作製し、円柱形に成形した① EPO, ② POs-Ca, HAp-EPO, ③ wax を充填して骨欠損部を埋めた (円形孔グループ)。別系列 8 羽ではスチールバー (直径 3 mm) を用いて長軸上に幅 3 mm, 長さ 15 mm にわたり皮質骨を削り取り、海綿骨を露出した。この溝に 3 つの試料を充填した (縦溝グループ)。各グループで同様のボーリングを行い、何も充填しなかった control (sham) も作成した。同一白色家兎の左右の脛骨に①②または③④を作製した。

(i) 止血機能：止血効果を評価するために、円形孔グループの 5 羽の④ control の 5 カ所で止血が得られるまでの時間、および 10 羽で正中耳動脈に針を刺入した後、直ちに抜去し、圧迫せずに自然に止血されるまでの時間 (出血時間) を計測した。充填部では、いずれも 30 分間以上外見を観察した。

(ii) 生体親和性と骨修復：処置後 4, 8 週時に 4 羽ずつ屠殺し、生体親和性と骨修復を評価した。円形孔の 2 羽は 4 カ月後にも観察した。組織学的評価には縦溝グループの 8 羽の標本を用い、Villanueva bone stain で染色して観察を行った。

【結果】

1) ゲル状 EPO の経時的な化学変化：粉状 EPO は水だけで容易にゲル化した。疑似体液に浸漬した EPO ゲルでは経時的な化学組成の変化は認められず、溶解を終えるまで中性を維持できることが明らかになった。

2) 新規止血材の接着強度と止血持続時間の評価

(i) 接着強度の測定：EPO の接着強度 54.0 ± 1.0 N に比し、POs-Ca, HAp-EPO は 65.0 ± 1.21 N と高かった ($p < 0.001$)。

EPO は wax の接着強度 68.7 ± 3.56 N に比して弱かったが、POs-Ca, HAp-EPO の接着強度は wax と同等で、有意差はなかった。

(ii) 止血持続時間の測定：EPO が 4.5 ± 0.25 時間であったのに対し、POs-Ca, HAp-EPO では 6.0 ± 0.23 時間と長時間であった ($p < 0.001$)。Wax は不溶性であるため、12 時間経過しても変化は認められなかった。

3) 生体内での評価 (動物実験)

(i) 止血効果：円形開窓した control (sham) の 5 カ所での出血時間は、9 分 35 秒～19 分、平均 14 分 3 秒 (± 3 分 29 秒)、10 羽の正中耳動脈の出血時間は 1 分 45 秒～2 分 45 秒、平均 2 分 16 秒 (± 18 秒) であった。両 group の骨欠損部に試料を充填した全ての部位 (27 カ所) で出血は 30 分以上認められなかった。

(ii) 生体親和性および吸収性の評価：円形孔グループの 8 週埋入後の皮質骨表面の写真を示す。EPO, POs-Ca, HAp-EPO および control では 8 週間後、全ての標本で完全に修復されていた。一方 wax は全部位で埋入後もそのままの状態に残留しており、皮質骨欠損部分はほぼ原形のまま残っていた。

縦溝グループの水平断切片標本の組織学的観察所見を示す。EPO および POs-Ca, HAp-EPO は 4 週経過時点で既に溶解、吸収されていた。EPO, POs-Ca, HAp-EPO では control と同様、8 週間後には骨欠損部の全域にわたって新生骨による架橋を認め、ほぼ修復されていた。2 つの新素材の経時的変化には大きな差はなく、新生骨部分の観察でも目立った差は認められなかった。一方 wax は全例で骨表面の観察結果と同様、そのままの状態に残留していた。Wax では、4 カ月経過後も欠損部分に変化なく遺残しており、長期間にわたり骨形成、修復を阻害することが証明された。

【考察】ゲル状 EPO では経時的に中性を維持できることから、添加物の化学組成に影響を及ぼさないことが証明された。それゆえ、あらゆる素材や薬剤との組み合わせが可能である。接着強度、止血機能の向上と骨伝導能を期待し、EPO に POs-Ca, HAp の添加を図った。POsCa, HAp-EPO は、接着強度は wax と同等で、止血持続時間は EPO より長く、優位であった。

EPO および POs-Ca, HAp-EPO では、生体親和性は良好で、骨形成、修復をも阻害しないことが明らかになり、wax の欠点を克服できたといえる。POs-Ca, HAp-EPO は EPO に比し接着強度、止血効果に優れる点から、新しい骨止血材として有用と考えられた。

は が よう いち
羽 賀 洋 一

学位の種類：博士 (医学) 学位番号：甲第 491 号

学位授与の日付：平成 25 年 6 月 27 日

主 論 文：Comparison of direct costs for allogeneic bone marrow transplantation from unrelated donors and umbilical cord blood transplantation for childhood acute lymphoblastic leukemia in Japan
(日本の小児急性リンパ性白血病における非血縁骨髄移植と非血縁臍帯血移植の直接費用の比較)

著 者：Haga Y, Matsumoto K, Ohara A, Saji T, Hasegawa T

公 表 誌：J Med Soc Toho 60: 76-84, 2013

論文内容の要旨

【背景および目的】小児急性リンパ性白血病 (acute lymphoblastic leukemia: ALL) は治療方法の進歩により、現在では 5 年無病生存率が 75~80% となった。治療の中心は抗がん剤による化学療法であるが、ハイリスク例には骨髄移植が行われ、小児 ALL 患者の 20% が移植医療を受けている。骨髄移植には、①同胞間の同種骨髄移植 (allogeneic bone marrow transplantation between siblings: Sib-BMT)、②非血縁者間の同種骨髄移植 (allogeneic bone marrow transplantation from unrelated donors: U-BMT)、③非血縁者間の臍帯血移植 (umbilical cord blood transplantation from unrelated donors: U-CBT) 等がある。実際のドナー選択には、human leukocyte antigen (HLA) 適合度、生着率、移植までの時

間等が考慮される。コストについては、国民皆保険制度のため自己負担は限定され、日本では治療法選択に当たって重要視されていなかった。移植方法の選択順位は、Sib-BMT, U-BMT, U-CBT の順である。このうち Sib-BMT では、同胞ドナーが必要であり、治療が可能な症例は限定されている。近年、U-CBT の治療成績が向上し、U-BMT とほぼ同等の効果が期待できるとの報告がなされている。治療成績に大きな差がない場合には、治療を受けるまでの期間、quality of life、治療コストなどが治療法選択に当たって考慮されると予想される。コスト比較には、実際の診療報酬支払額に基づく方法と、一定のモデルに基づき行う方法がある。前者では、支持療法、合併症に対する治療内容に施設差が生じるという問題点がある。本研究では、U-BMT と U-CBT のコスト比較を行うために、国内外文献の批判的吟味を通じて標準的患者モデルを開発し、使用薬剤を統一したうえで、合併症による移植コストへの影響を検討した。

【方法】移植費用を算出する期間は、日本では退院時期は移植後約 100 日をめどとすることから、移植前 15 日から移植後 100 日までの全 116 日間のコスト（直接費用）比較を行った。コストの積算根拠には、2010 年の診療報酬を用いて直接費用の比較を行った。公開されたクリニカルパスや文献を参考に、前処置と合併症予防の期間と治療法、移植中のイベント発生日・発生頻度・発生期間を仮定することにより患者モデルを開発した。年齢と体重により薬剤量が異なるため、年齢別に 1~4 歳、5~9 歳、10~14 歳の 3 群のサブグループを設定した。移植中の合併症としては、重症細菌感染症、重症真菌感染症、cytomegalovirus (CMV) 感染症、ヘルペスウイルス感染症、生着不全、sinusoidal obstruction syndrome (SOS)、急性移植片対宿主病 (acute graft-versus-host disease : aGVHD) の 7 つを想定した。移植前処置は 15 日前からとし、total body irradiation (TBI) + etoposide (VP16) + cyclophosphamide (CPA) を用い、中心静脈カテーテルの留置は共通の処置とした。

さらに、感度分析として、各年代の U-BMT と U-CBT の合併症の各項目すべての最低値、中央値、最高値を当てはめ、それぞれのコストを算出し、得られた結果の堅牢性を検討した。

【結果】平均移植費用は U-BMT 1030 万円 (8.5-12.0)、U-CBT 1090 万円 (9.3-12.6)、1 日当たり費用は、それぞれ 87600 円と 94200 円であった。U-CBT は U-BMT よりも 76 万円 (7.4%) 高額となる結果であった。全費用の約 85% は、合併症に影響されない入院費と薬剤費によるものであり、合併症に生じる医療費は全費用の 16.5% (U-CBT)、15.3% (U-BMT) であった。年齢別では、年齢が増すにつれて総費用が増大し、総費用に占める薬剤・注射費用の割合が増加する傾向が認められた。これは、年齢・体重により薬剤量が決められることが原因として考えられる。合併症に対する医療費は、生着不全を除き U-BMT、U-CBT とともに等しく、年齢が増すにつれて費用が増大する傾向を認めた。前者は生着不全に際して、U-CBT では好中球数の回復が遅いため、後者は年齢・体重により薬剤量が決められることが原因として考えられる。感度分析では、1~4 歳、5~9 歳で、常に U-BMT が U-CBT を下回った。10~14 歳では U-BMT の最高値と U-CBT の最低値は約 1220 万円とほぼ同額であった。

【考察】本研究では、これは先行研究の結果と同様であるが、本研究で得られた U-CBT の費用は、先行研究の報告の約半額であり、最近の治療技術の進歩、効率化が反映されていると考える。本研究で得た結果は、標準的モデルを想定した積み上げ式の費用であり、患者の実際の診療報酬点数を集計したものではないため、用いられる医療行為、薬剤が実際と異なるという限界はある。しかしながら、モデルを用いた分析では、支持療法を標準化し、また、患者の重症度は合併症発生率確率を明らかにし、感度分析を行った。年齢によるサブグループの違いでは、年齢別では、年齢が増すにつれて費用が増大する傾向にあった。これは、各年代全て同じ合併症の発生率と仮定したため、年齢・体重に比例した投薬・注射の金額が反映されたものと考えられる。

【結語】患者モデルを作成し、U-CBT は U-BMT における前処置から移植後 100 日までの計 116 日間の直接医療費を算出した。U-CBT は U-BMT に比べ、約 7.4% 高額であった。両者の治療成績はほぼ等しくなっており、治療法の選択に当たっては、医療費の他、移植までのコーディネート機関などを考慮して決定すべきである。

せき やま たまみ
関 山 タマミ

学位の種類：博士（医学） 学位番号：甲第492号

学位授与の日付：平成25年6月27日

主 論 文：Increased blood serotonin concentrations are correlated with reduced tension/anxiety in healthy postpartum lactating women

（産後の健常・授乳女性において、血中セロトニン濃度の増加が緊張・不安を減少させる）

著 者：Sekiyama T, Nakatani Y, Yu X, Seki Y, Sato-Suzuki I, Arita H

公 表 誌：Psychiatry Res 209: 560-565, 2013

論文内容の要旨

【背景と目的】選択的セロトニン再取り込み阻害薬（selective serotonin reuptake inhibitors：SSRIs）が抗うつ・抗不安作用を有することからも明らかのように、中枢・神経伝達物質であるセロトニン（5-hydroxytryptamine：5-HT）は気分調節に重要な役割を持つ。本研究では、気分/不安障害のリスクが高まる産後早期における中枢5-HTシステムの役割を検討するため、妊娠～産後期における健康女性のおける気分変化と（中枢5-HTレベルの指標として）血中5-HT濃度の変化、およびそれらの2つの関係を調べた。さらに産後の脳内5-HTシステムに影響する因子として、血清エストラジオールと血漿オキシトシン（oxytocin：OXT）に着目し、関係を解析した。

【対象と方法】被験者は妊娠～産後・授乳期の健康な女性28名（産後群；平均年齢33.1歳）、産後は全員が授乳を行った。血中5-HT濃度の測定とProfile of Mood States（POMS）心理テストによる気分評価を、妊娠第三期（産前コントロール；妊娠33～40週）、産後早期（産後1週：1～6日）、産後後期（産後3～4週：19～25日および産後6～7週：36～47日）の4回実施した。エストラジオールは上述の4時期に、血漿OXTは産後早期の授乳30分以内に測定した。コントロールとして非妊娠健康女性28名（非妊娠群；平均年齢33.2歳）を対象に血中5-HTの測定とPOMS心理テストを行い、産後群との比較を行った。

【結果】産後早期の血中5-HTとPOMS・緊張/不安スコアの平均値は、妊娠第三期および非妊娠群と差を認めなかった。しかし、産後後期の血中5-HT濃度および緊張/不安スコアは妊娠第三期、産後早期および非妊娠群に比べそれぞれ有意に増加および減少した。さらに、血中5-HT濃度と緊張/不安の関係について個々対象者別に相関性を調べたところ、妊娠第三期と産後後期で有意な負の相関を認め、また産後早期でも負の相関傾向を示した。5-HT濃度に影響するエストラジオールの血中濃度を測定した結果、産後、非常に減少したが、妊娠・出産に伴う正常範囲の変化であった。一方、産後早期の授乳30分以内の血漿OXT平均濃度（n=12）は、非妊婦の臨床的正常値より6倍以上高かった。

【考察】本研究により産後群の妊娠第三期および非妊娠群に比べ、産後後期において有意な血中5-HT濃度の増加と、緊張・不安スコアの有意な減少が明らかとなった。さらに、この2つのパラメーターは、妊娠第三期と産後後期で負の相関、また産後早期でも負の相関傾向を示したことから、妊娠/産後後期の女性の気分調整における5-HTシステムの密接な関与が示唆された。

このような事象を誘発する要因についてエストラジオールが5-HT分解酵素・モノアミン酸化酵素（monoamine oxidases：MAO-A）の抑制作用を示すことを考えると、産後のエストラジオールの激減はMAO-Aの脱抑制・活性化を生じ、その結果5-HT分解が促進することにより血中5-HT濃度は減少すると推測された。実際に近年のpositron emission tomography（PET）研究では、産後4～6日の女性のさまざまな脳部位でMAO-Aが増加することが報告されている（Sacher et al, 2010）。これらを踏まえると、産後のエストラジオール激減は、脳内5-HTシステムの抑制因子になりうると考えられた。しかし、産後早期の血中5-HT濃度は、出産前や非妊婦と比べて差がなかったことから、他の要因による脳内5-HTシステムの活性化が示唆された。そこで、われわれは以下のような仮説をたてて、さらに解析を行った。

授乳時の血中OXT増加が射乳を誘発することはよく知られており、同時に脳内にもOXTが放出されると報告されている（Neumann et al, 1993）。また、マウスの背側縫線核の5-HT神経にOXTレセプターが存在し、そこにOXTを注入すると脳内5-HT分泌の増加と不安関連行動の減少が観察されたと報告されている（Yoshida et al, 2009）。また、Johnston and Amico（1986）et al.は、産後の授乳による血中OXT濃度が産後6カ月間漸増すると報告している。これらの報告を

基に、産後の授乳誘発性・OXT 分泌は脳内 5-HT システムの活性化因子になりうると考えた。本研究において産後早期に血中 5-HT 濃度と緊張/不安スコアが変わらなかったのは、5-HT システムに対するエストラジオールの減少と OXT の増加の混在によると推察される。産後後期の緊張/不安スコアの減少に伴う血中 5-HT 濃度の有意な増加については、エストラジオール量（抑制因子）は低い状態が維持されており、OXT による脳内 5-HT システム活性作用の増強が示唆される。

【結論】産後後期の健康な授乳女性では、血中 5-HT 濃度の増加とともに緊張/不安が減少する。この変化には、脳内 5-HT システムに対する抑制（出産に伴うエストラジオールの減少）と活性（授乳誘発性・OXT 放出の増加）が複雑に作用した結果であると考えられる。

うるが ひろ のり
宇留賀 公 紀

学位の種類：博士（医学） 学位番号：甲第 493 号

学位授与の日付：平成 26 年 3 月 25 日

主 論 文：Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy: A clinical analysis of 30 autopsy cases
(肺腫瘍源性塞栓性微小血管症：30 剖検例での臨床的検討)

著 者：Uruga H, Fujii T, Kurosaki A, Hanada S, Takaya H, Miyamoto A, Morokawa N, Homma S,
Kishi K

公 表 誌：Intern Med 52: 1317-1323, 2013

論文内容の要旨

【目的】Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy (PTTM) は、特殊で、頻度の少ない、致死的な肺動脈の腫瘍塞栓である。本研究の目的は、PTTM の病理・免疫組織学的所見に加えて、臨床的特徴を検討することにある。

【方法】1983 年 1 月～2008 年 5 月まで当院にて病理解剖が行われ、悪性腫瘍から肺動脈腫瘍塞栓をきたした症例を抽出した。続いて病理プレパラートを検鏡して Herbay et al. の報告した PTTM の病理学的特徴、すなわち肺動脈の腫瘍塞栓、線維性の内膜肥厚、血栓器質化および再疎通像を有することに基づいて診断について検討し、免疫組織学的検討を加えた。

【結果】2215 例の悪性腫瘍を有する連続した病理解剖症例中、30 例（1.4%）が PTTM と診断された。PTTM 症例は、男性 19 例、女性 11 例、年齢中央値 58.5 歳（範囲：34～80 歳）であった。臨床症状は、進行性の呼吸困難（26 例；86.7%）、咳嗽（20 例；66.7%）、血痰（4 例；13.3%）であった。心電図検査において、右房または右室負荷を検査した 24 例中 13 例に認め、また心臓超音波検査を行った 5 例中 3 例で肺高血圧が存在していた。凝固亢進が、測定を行った全 21 症例に認められた。胸部 computed tomography (CT) 所見 (n=6) は、浸潤影、すりガラス影、多発小結節、tree-in-bud 所見などであった。肺血流シンチグラフィは 7 例で行われ、6 例は多発小欠損像を示した。酸素吸入を開始してからの生存期間中央値は 9 日であった。原発臓器は、胃 18 例（60%）、肺 5 例（16.7%）、食道、肝臓、総胆管、膵臓、乳腺、副鼻腔、耳下腺が各 1 例（3.3%）ずつであった。組織型は、腺癌 28 例（93.3%）、腺扁平上皮癌 1 例（3.3%）、耳下腺多形腺腫由来癌 1 例（3.3%）で、5 例の肺癌は全例が腺癌であった。PTTM の頻度は、胃癌全体で 6.4%（283 例中 18 例）、進行胃癌で 8.1%（223 例中 18 例）、肺癌全体で 0.9%（575 例中 5 例）であった。粘液の産生は 29 例中 20 例（69.0%）で、癌性リンパ管症は 30 例中 18 例で認めた。免疫組織学的検討において腫瘍細胞は、腫瘍細胞における各種抗体の免疫染色陽性率は、血管内皮成長因子 96.6%（29 例中 28 例）、組織因子 100%（29 例中 29 例）、胎盤増殖因子 48.3%（29 例中 14 例）、血小板由来成長因子 62.1%（29 例中 18 例）、オステオポンチン 62.1%（29 例中 18 例）であった。

【結論】悪性腫瘍を有する症例で、凝固亢進を伴う呼吸不全をきたし、主要肺動脈に血栓を認めない場合には PTTM を疑うべきである。本研究における PTTM 症例の予後は極めて不良であった。血管内皮成長因子や組織因子が、PTTM の病態形成に重要な役割を果たしている可能性が示唆された。

あまのゆき
天野由紀

学位の種類：博士（医学） 学位番号：甲第494号

学位授与の日付：平成26年3月25日

主論文：まつ毛エクステンションの経験者割合とその健康障害に関する全国調査
(National survey on eyelash extensions and their related health problems)

著者：天野 由紀, 西脇 祐司

公表誌：日衛誌 68: 168-174, 2013

論文内容の要旨

【背景および目的】まつ毛エクステンション（まつ毛エクステ）は自まつ毛1本ずつに接着剤で人工のまつ毛を付ける美容方法で、世界中で流行している。しかし、近年定着し始めた方法のため、共通した安全な施行方法、器具や化学薬品が確立していない。3種類の接着剤成分を分析した結果では、いずれからも500 ppm以上の濃度のホルムアルデヒドが検出された。また、除去剤として卵巣機能低下を招くメチルセルソルブ（2-メトキシエタノール）が含まれていた。このためまつ毛エクステ経験者の身体に健康障害を生じる危険性が危惧され、実際、全国の国民生活センターへの危害相談も年々増加傾向にある。

しかしながら、これまでまつ毛エクステに関して、全国的な調査は行われておらず、その実態は不明である。そこでわれわれは、人口に占めるまつ毛エクステ経験者の割合や分布の推定、まつ毛エクステによる健康トラブルの頻度とその危険因子の解明を目的として、まつ毛エクステの実態に関する全国的な調査を行った。

【方法】外部調査機関の保有するサイバーパネルを対象に調査を実施した。15歳以上60歳未満の女性を対象とし、サンプル数は2000とした。調査項目には、年齢、居住エリア、職業、まつ毛エクステの経験の有無、さらに、経験者にはこれまでの施行回数、開始年、開始からの期間、施行間隔、利用店舗数、1回当たりに支払う料金、まつ毛エクステによるトラブルの有無とその内容などを含めた。

解析としては、まず、まつ毛エクステ経験者の割合（経験者割合）を推定した。次に経験者割合の、年齢別、エリア別、都市別、職業別の分布を算出し、分布に差があるか否かを χ^2 検定ないしFisherの正確法にて検定した。さらに、まつ毛エクステによる何らかのトラブルの内訳を集計した。さらに、健康を傷害するトラブル（健康トラブル）を経験した者の割合、および健康トラブルに係る危険因子の推定を単変量、多変量解析（ロジスティック回帰分析）により行った。検討した因子は、1) 年齢カテゴリー、2) 施行回数、3) 開始した年、4) 開始してからの年数、5) 施行間隔、6) 利用店舗数、7) 施行料金、8) コンタクト使用の有無、であった。

【結果】対象者の10.3%がまつ毛エクステを経験していた。経験者割合は、20代後半で最も高く（22.3%）、地域エリアによる差はないが、政令指定都市および東京23区で高く（12.8%）、管理職で高かった（25.0%）。経験者205名の解析では、施行回数の平均6.2回（標準偏差10.7）、中央値3.0回であった。施行開始からの平均期間は1.3年（標準偏差1.8）、中央値は1.2年、施行間隔は「必要な時だけ」とした者が42.4%と最も多かった。これまで使用したまつ毛エクステの店舗の数は平均1.6店舗（標準偏差1.2）であった。1回当たりの施行金額の平均は5550円（標準偏差3210円）、中央値は5000円だった。

「接着剤による眼の充血、痛み」、「アレルギーによるまぶたの腫れやかゆみ」、「リムーバーによる充血」といった健康トラブルは55人、経験者205人の26.8%にみられた。8つの因子すべてを組み込んだ多変量解析の結果、施行間隔が最も短い群で統計学的に有意なオッズの上昇を認めた。最も施行間隔が長い群を基準にした時の調整済みオッズ比（95%信頼区間）は2.98（1.11-7.97）であった。

【考察】これまでに、まつ毛エクステの経験者割合に関する報告はなく、これが初の報告と思われる。人口から推定して、日本全国でおよそ363万人が経験していることとなる。都市部で普及され、より多く施行されている美容技術と考えるが今後地方にも拡大の可能性がある。また、服装やメイクに規制があると考えられる管理職等にも経験者を認めた。まつ毛エクステが、より自然に見える美容法であることが、その理由の1つと考えられる。

健康トラブルに関わる因子についての多変量解析の結果、施行間隔の短さが有意な項目として抽出された。使用される

接着剤が原因と考えられることから、短い間隔で付け替えを繰り返すことが健康トラブルの危険性を増加させることが考えられる。

本研究の限界として、Web 上での調査であること、回答率が 36% であることには注意が必要である。このことにより、経験者割合や健康トラブル経験者割合の過大評価の可能性は否定できない。こうしたバイアスを完全に除去するのは困難であるものの、今後より大規模でバイアスのより少ない手段による同様の調査が必要であろう。

【結論】全国から抽出した 15 歳以上 60 歳未満の女性サンプルより、同年代でのわが国のまつ毛エクステの経験者割合を 10.3% と推定した。経験者のうち 26.8% が、健康トラブルを経験していた。多変量解析の結果、施行間隔の短さが、その健康トラブルと関連していた。

かき す こう じ
柿 栖 康 二

学位の種類：博士（医学） 学位番号：甲第 495 号

学位授与の日付：平成 26 年 1 月 23 日

主 論 文：Development and efficacy of a drug-releasing soft contact lens
(薬剤徐放可能なソフトコンタクトレンズの開発とその有効性)

著 者：Kakisu K, Matsunaga T, Kobayakawa S, Sato T, Tochikubo T

公 表 誌：Invest Ophthalmol Vis Sci 54: 2551-2561, 2013

論文内容の要旨

【背景】眼科領域では薬剤伝達手段として点眼による投与が全体の 90% を占めるが、涙液により希釈され速やかに涙道より排泄されてしまうため 1~7% しか眼球内へ伝達されない。そこで、薬効の持続性を向上させ生体有効利用性を高める新しいドラッグデリバリーデバイスが期待されており、親水性素材である合成ハイドロゲルのドラッグデリバリーシステムへの応用が試みられている。

【目的】本研究の目的はイオン交換反応により薬物徐放効果を有するコンタクトレンズ (drug releasing soft contact lens: DRSCCL) を作製し、その薬物吸着量と徐放量について調査し、家兎眼内炎モデルを用いて術後眼内炎予防の可能性を検討することである。

【方法】薬物はカチオン性官能基を有する抗菌薬であるガチフロキサシン (Gatifloxacin: GFLX)、モキシフロキサシン (Moxifloxacin: MFLX) 点眼液を用いた。CL は、薬物保持機能を有するアニオン性官能基を側鎖とした DRSCCL と市販ソフトコンタクトレンズ (soft contact lens: SCL) etafilcon A (1-DAY ACUVUE; Johnson & Johnson Vision Care, Inc., Jacksonville, FL, USA), polymacon (The BAUSCH & LOMB softLens 38; Rochester, NY, USA) を用いた。

薬物吸着量は、各アニオン基含有率 (0, 1, 3, 5, 10 wt%) の DRSCCL を作製し、それぞれを各点眼液に浸漬させ high performance liquid chromatography (HPLC) [ジャスコエンジニアリング (株), 東京] にて定量した。

薬物徐放量は DRSCCL, 市販 SCL に抗菌薬を吸着させた後、1, 2, 4, 8, 24, 48, 72 時間経過ごとに新しい phosphate buffered saline (PBS) 溶液に浸漬を繰り返すことで薬物を放出させ、各時間の放出量を HPLC にて定量した。

日本白色家兎を GFLX 点眼群, MFLX 点眼群, GFLX-SCL 群, MFLX-SCL 群に分類し、10, 30, 60 分後に、SCL 群はさらに 2, 4, 8, 24, 48, 72 時間経過後に、角膜、房水、水晶体を採取し各薬物濃度を HPLC にて定量した。

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* を前房内へ接種された家兎眼内炎モデルを、抗菌薬未吸着 SCL 群 (control), GFLX 点眼群, GFLX-SCL 群に分類し、24, 48, 72 時間後に生菌数を定量した。

【結果】薬物吸着量はアニオン基含有率に比例し、約 1000~4000 $\mu\text{g}/\text{SCL}$ (GFLX)、約 1000~6000 $\mu\text{g}/\text{SCL}$ (MFLX) の吸着量を認めた。

DRSCCL の薬物徐放量は開始 1 時間で約 1187.4 $\mu\text{g}/\text{SCL}$ (GFLX)、約 1310.7 $\mu\text{g}/\text{SCL}$ (MFLX) と最も高く、全測定時間で市販 SCL より高かった。開始 24 時間で全吸着量の約 90% が放出された。市販 SCL は 24 時間以降放出を認めなかったが、DRSCCL は 72 時間まで放出を認めた。

角膜内薬物濃度は、SCL 群が全測定時間で点眼群より有意に高かった ($p < 0.05$, $p < 0.01$)。房水内薬物濃度は、SCL 群が 30, 60 分後で点眼群より有意に高値を示した ($p < 0.05$, $p < 0.01$)。SCL 群は 24 時間後で 4.11 $\mu\text{g/ml}$ (GFLX), 9.35 $\mu\text{g/ml}$ (MFLX) であった。

家兎眼内炎モデルでは、点眼群と SCL 群の生菌数は全測定時間で control 群より有意に低かった ($p < 0.01$)。SCL 群は 1 度も生菌の検出を認めず、24 時間後で点眼群より有意に低かった ($p < 0.01$)。

【考察】アニオン基含有率に比例しカチオン性薬物の吸着量の増加が認められたことは、使用する薬物に合わせてその含有量を制御できると考えられる。DRSCL は 24 時間以内で 90% の薬剤が放出され、親水性モノマーを hydroxyethylmethacrylate (HEMA) とする SCL に典型的な初期バーストを認めたが、市販 SCL と比較すると長期間かつ高濃度の薬剤放出が認められたことは、DRSCL は徐放効果を効率よくすることが示唆された。

SCL 群の角膜および房水内薬物濃度は 30, 60 分後で点眼群より約 10 倍も高かった。これは、点眼薬は涙液による希釈、鼻涙管への排出のため涙液層に約 2~5 分しか滞留できないが、SCL は薬液が角膜とレンズの間の涙液層に留まることができるため、より長い滞留時間とロスの軽減が得ることが可能であり、点眼群より効率よく眼内へ浸透することができたといえる。

GFLX-SCL 群の房水内濃度は開始 24 時間後で 4.11 $\mu\text{g/ml}$ と minimum inhibitory concentration (MIC) の約 20 倍以上高く、さらに家兎眼内炎モデルで、SCL 群の 24 時間後の生菌数は点眼群より有意に低かったことは、24 時間以内では術後眼内炎の予防効果が点眼群より高いといえる。

【結論】作製した DRSCL は吸着した抗菌薬を持続的に放出することが可能であり、眼内への放出量は点眼薬と同等以上である。

家兎眼内炎モデルにおいて、DRSCL は細菌増殖に対する抑制効果が確認され、急性術後眼内炎の予防効果が期待できる。

おのまさし 小野真史

学位の種類：博士（医学） 学位番号：甲第 496 号

学位授与の日付：平成 26 年 3 月 25 日

主論文：Expression of cytokeratin 34 β E12 is a good indicator of tumor progression in esophageal squamous cell carcinoma
(食道扁平上皮癌における高分子サイトケラチン (CK34 β E12) 発現と腫瘍進行との関連)

著者：Ono M, Kijima H, Seino H, Hakamada K, Igarashi Y

公表誌：Biomed Res 33: 183-189, 2012

論文内容の要旨

食道扁平上皮癌 (esophageal squamous cell carcinoma: ESCC) は地理的、民族的に全世界で認められ、高確率 (>50/100000 人口) のグループはイラン、中国 (河南省、江蘇省、陝西省) や、カザフスタンなどが挙げられる。ESCC は予後不良で、5 年生存率は約 10% とされている。日本では食道癌の 9 割以上を ESCC が占めており、外科的切除や治療法が進んでいるにもかかわらず、予後不良な癌の 1 つとして認識されている。予後不良である理由は、多くの患者は病気が進行してから発見され、腫瘍のリンパ節転移が早期に認められるということが挙げられる。また、早期から壁浸潤を認め、壁深達度やリンパ節転移は ESCC において独立した予後因子であるとの報告がある。

サイトケラチンはヒト上皮細胞を構成する蛋白の中でも重要な蛋白の 1 つである。大きく酸性型 (type 1) と中性型 (type 2) に分けられ、さらに分子量の違いにより大きく低分子蛋白と、高分子蛋白のグループに分けられる。高分子サイトケラチン (cytokeratin 34 β E12: CK34 β E12) はサイトケラチン 1, 5, 10, 14 で構成されていることが知られており、その抗体は基底細胞と扁平上皮癌においてさまざまな組織で発現を認めることが知られている。CK34 β E12 は管腔の粘液産生細胞よりは基底細胞の細胞質で発現を認めることから、今まで前立腺や乳癌、肺の基底細胞癌などに対して研究されてきている。しかし、ESCC の浸潤部での CK34 β E12 の発現に関しては今までに報告は認めないため、ESCC と CK34 β E12

の関連に関して病理学的に検証を行った。

今回、170 症例（男性：153 症例，女性：17 症例，平均年齢 64.5 歳）の外科的に切除された ESCC を用いて，病理組織学的に CK34βE12 の発現との関連について明らかにした。全ての症例は事前に食道癌と診断されており，表在癌 53 症例（粘膜固有層から粘膜下層まで），進行癌 117 症例（固有筋層を超えるもの）であった。以上には根治的な外科切除術が行われ，原発腫瘍の部位に準じたリンパ節郭清術が行われた。統計学的考察により，ESCC におけるリンパ節転移は癌浸潤，リンパ管侵襲，infiltrative growth pattern (INF)，pM と相関を認めることが確認された ($p=0.003$, $p=0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$)。さらに CK34βE12 陽性症例はリンパ節転移と有意な差をもって相関することが確認された ($p=0.034$)。ESCC ではリンパ節転移は生存に関して最も重要な因子であることが報告されており，われわれの研究でも ESCC におけるリンパ節転移はさまざまな臨床病理学的な因子および CK34βE12 の発現と相関を認めることが解明された。CK34βE12 は ESCC の 85.3% (145/170) に発現を認め，腫瘍細胞の細胞膜と細胞質に発現を認めた。また，97.9% (142/145) の CK34βE12 陽性症例が腫瘍の発育先進部と多くの腫瘍細胞で陽性を認めた。ESCC における CK34βE12 発現はリンパ節転移，癌の浸潤，分化度と有意な差をもって関連を認めた [66.2% (96/145), $p=0.034$, 57.9% (84/145), $p=0.042$, 82.1% (119/145), $p=0.013$]。分化度における結果としては，CK34βE12 が陽性の場合，高分化から中分化型の扁平上皮癌と相関し，CK34βE12 陰性の場合には低分化型の扁平上皮癌と相関を認めるという結果であった。この結果よりヒトの ESCC の浸潤部における CK34βE12 の発現が，リンパ節転移，癌の浸潤，分化度の指標となり，ESCC の新しい組織学的な指標となりえることを解明した。